Lane Medical Library

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität München
Direktor: Se. Magnifizenz Geheimrat Professor Dr. L. Ritter v. Zumbusch

Vergleichende Untersuchungen über die perkutane Resorbierbarkeit von Salizylaten und Salizylestern aus perkutan anzuwendenden salizylsäurehaltigen Antirheumatika.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Erwin Bierling
aus München

München 1933
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität München
Direktor: Se. Magnifizenz Geheimrat Professor Dr. L. Ritter v. Zumbusch

Vergleichende Untersuchungen über die perkutane Resorbierbarkeit von Salizylaten und Salizylestern aus perkutan anzuwendenden salizylsäurehaltigen Antirheumatika.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Erwin Bierling

aus München

München 1933

Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:

Dr. C. Moncorps

Tag der mündlichen Prüfung:

16. Mai 1933

Meinen Eltern gewidmet!

Von der pharmazeutischen Industrie wird eine Unzahl von vorwiegend Salizylsäure oder deren Verbindungen enthaltende Rheumaeinreibemitteln hergestellt. Für den Praktiker ist es sehr schwer, sich über deren Güte, im Einzelfall ein Urteil zu bilden. Moncorps unternahm es daher im Rahmen seiner pharmakologischen Salbenstudien, die Abgabe der salbeninkorporierten Salizylsäureverbindungen durch die Haut an den Organismus systematisch zu studieren, um mit der Feststellung des Resorptionsausmaßes wenigstens eine objektive Beurteilungsmöglichkeit zu geben. Mir wurde die Aufgabe gestellt in Ergänzung früherer Untersuchungen von Moncorps, die am meisten gebrauchten Antirheumatika systematisch in diesem Sinne zu untersuchen.

Die im Handel befindlichen, salizylhaltigen Einreibemittel haben in der Volksmedizin ihre Vorläufer: auf dem Lande wendet man stellenweise heute noch gern Kataplasmen mit Blüten der Spirea ulmaria an, und in Amerika wurden früher zahlreiche Präparate aus Betula lenta und Gaultheria procumbens als percutan anzuwendende Antirheumatika hergestellt. Die genannten Pflanzen haben einen beträchtlichen Gehalt an Salizylestern (Wintergrünöl, Methylsalizylester).

Die vorliegenden Untersuchungen bezwecken in erster Linie eine Feststellung der Resorptionsgröße der Salizylsäure aus verschiedenen Handelspräparaten, beurteilt nach dem Gehalt des nach der Einreibung 24 Stunden lang gesammelten Harns an freier und gebundener Salizylsäure.

Wenn der Nachweis und das Ausmaß der Resorption auch noch nichts über die Pharmakodynamik des inkorporierten Pharmakons auszusagen vermögen und nur ein Kriterium für die Brauchbarkeit dieses oder jenes Rheumaeinreibemittels darstellen, so ist damit immerhin eine Basis gewonnen, von der aus die weiteren, pharmakologischen Fragen zu bearbeiten sind. Dem Arbeitsgebiet des Pharmakologen und Internisten bleibt es überlassen das Problem der Wechselwirkung zwischen Salizylsäure bezw. deren Verbindungen und der Rheumaerkrankung zu klären.

Je nach der chemischen Konstitution der Salizylkomponente teilt Moncorps die Rheumaeinreibemittel in drei Gruppen ein: In Gruppe I enthalten die Präparate ausschließlich oder vorwiegend freie Salizylsäure; die zahlenmäßig umfangreichste Gruppe II ist durch solche Präparate charakterisiert, die die Salizylsäure in gebundener, meist Ester-Form führen; Gruppe III umfaßt jene Präparate, in denen die Salizylsäure als Salizylat enthalten ist. Diese Gruppe ist zahlenmäßig wenig umfangreich.

Das Vehikel der Präparate ist teils von salbenartiger Konsistenz, teils von flüssiger oder halbflüssiger Form (Linimente). Die Art des Vehikels ist für das Ausmaß der Resorption von größter Bedeutung. Dies hat vor allem Moncorps in seinen Untersuchungen über die Pharmakologie und Pharmakodynamik von Salben und salbeninkorporierten Medikamenten festgestellt.

Auch Kionka hat darüber eingehende Untersuchungen ausgeführt und kam hierbei hinsichtlich der Bedeutung der Grundlage für die Resorptionsgröße der inkorporierten Salizylverbindungen zu grundsätzlich den gleichen Befunden.

Was die Bewertung der Deklarierung mancher salizylhaltiger Rheumamittel betrifft, so möchte ich die Ausführungen von Moncorps anführen: „Der Hinweis, daß das Präparat A oder B x % freie Salizylsäure enthält, besagt noch keineswegs, daß mit der Applikation des Mittels tatsächlich freie Salizylsäure der Haut zur Resorption angeboten wird. So trifft letzteres bei jenen Präparaten nicht zu, die infolge des Seifen- oder Alkalizusatzes der Grundlage die freie Salizylsäure in ein Salizylat umgewandelt enthalten. Aus der Deklarierung geht dies häufig nicht hervor; erst bei einer Analysierung des Fertigproduktes stellt sich heraus, daß der deklarierte Gehalt an freier Salizylsäure nicht zutrifft, sich entweder nur wenig freie Salizylsäure oder gar ausschließlich Salizylate nachweisen lassen. Im Hinblick auf die zum Teil außerordentlich geringfügige Resorption der einbasischen Salze sind alsdann derartige Präparate zumindest als sehr unökonomisch zu bezeichnen. Ihre Wirksamkeit ist in solchen Fällen weniger auf den Salizylgehalt als vielmehr auf den Zusatz von ätherischen Ölen (Rubefacientien) zu beziehen."

Dieser Umwandlung eines salbeninkorporierten Pharmakons hat man bisher kaum Betrachtung geschenkt, und zwar sehr zu Unrecht: „Das Umwandlungsprodukt entfaltet in der Regel eine ganz andere pharmakologische Wirkung und folgt bei der Resorption anderen Gesetzen als das Ausgangsprodukt. Andererseits entsteht aber erst durch die Wechselwirkung zwischen Pharmakon und Vehikel bezw. den Oberflächensekreten der Haut die pharmakologisch wirksame Substanz."

Ein für die Anforderungen der Praxis brauchbares Präparat soll nach Moncorps verschiedene Bedingungen erfüllen:

1. Seine Anwendung darf an der Haut keine unerwünschten Nebenerscheinungen nach sich ziehen.
2. Das Präparat muß ökonomisch sein, d. h. das zum Zweck der Resorption inkorporierte Pharmakon muß imstande sein, die Haut in nennenswertem Maße zu durchdringen und nach seiner Resorption die subjektiven Beschwerden und den objektiven Befund günstig zu beeinflussen und
3. seine Anwendung darf für den Kranken oder dessen Umgebung durch länger haftenden Geruch, Verfärbung der

Haut und Beschmutzung der Wäsche keine Unannehmlichkeiten bedingen.

Bei den untersuchten elf Handelspräparaten konnte ich bei Rheuma Sensit, das 12,6 % Kaliumsalizylat und 10 % ätherische Öle enthält, von fünf Versuchen einmal eine Hautreizung feststellen.

Bereits Moncorps stellt fest, daß insbesondere bei solchen Präparaten, die neben der Salizylkomponente noch ätherische Öle (Rubefacientien) enthalten Dermatitis, Ekzeme und Pigmentationen zu beobachten sind. Auch die Zersetzlichkeit mancher Salizylverbindungen spielt bei der Provokation unerwünschter Hautreizungen eine Rolle. Fettige Vehikel sind von den Kranken wegen der Beschmutzung der Wäsche weniger gern gesehen als solche Grundlagen, bei denen entweder der Fettcharakter weniger in Erscheinung tritt oder an Stelle von fetten Ölen und ungesättigten Kohlenwasserstoffen fettfreie Grundlagen gewählt wurden.

Praktischer Teil.

Methodik.

a) Applikationsform: Die Inunktionen der zu untersuchenden Antirheumatika geschah in der Weise, daß sie den in der Praxis gegebenen Bedingungen entsprach. Es wurde absichtlich auf die von manchen Herstellerfirmen empfohlene, vorherige Reinigung und Entfettung der mit dem Einreibemittel zu behandelnden Hautoberfläche verzichtet, weil erfahrungsgemäß dies der Patient nur in den seltensten Fällen tut. Es wurde stets der Rücken in einer Ausdehnung von 1000 qcm in möglichst gleicher Intensität und Zeitdauer mit einer Menge von 10 g bezw. 10 ccm des betreffenden Präparates eingerieben.

Außer einigen männlichen Patienten, wurden als Probanden vorwiegend hautgesunde weibliche Patienten im Alter von 17 bis 30 Jahren gewählt. Bis zur Beendigung des 24stündigen Versuches wurden keinerlei Reinigungsprozeduren der behandelten Hautbezirke vorgenommen, sowie keinerlei differente Medikamente verabreicht.

b) Salizylsäurenachweis: Die in den Tabellen angegebenen Resorptionswerte wurden nach der von Sauerland angegebenen Methode des Salizylnachweises bestimmt. Statt der 1 %igen Ferriammoniumsulfatlösung, wurde nach Moncorps 1 ‰ige Eisenchloridlösung verwendet und an Stelle des Authenriethschen Keiles wurde mit dem Leitz-Dubosqueschen Kolorimeter gearbeitet. Zum Erfassen der in Ester- oder Salizylatverbindung die Haut passierenden bezw. während ihrer Passage durch den Organismus nicht gespaltenen Salizylverbindungen schickten wir ein mehrstündiges Kochen der Tagesharnmenge mit 10 % Salzsäure im Rückflußkühler voraus. In jedem Falle wurde der Harn auch

ohne vorheriges Kochen mit Säure zwecks Bestimmung der freien Salizylsäure untersucht.

Außer den angeführten Untersuchungen habe ich einige Kontrollversuche nach der Methode K. W. Merz ausgeführt, womit aber kein genaueres Ergebnis erzielt werden konnte. Nach Merz soll man die Standardlösung in genau derselben Art wie die zu untersuchende Harnmenge bearbeiten, nur mit dem Unterschied, daß man zu der als Standardlösung dienenden Portion ungefähr das doppelte der zu erwartenden Salizylsäuremenge hinzugibt. Da man im vornherein nicht immer sagen kann, welche Menge Salizylsäure man erhält, um der als Standardlösung zu dienenden Portion Harn die richtige Menge Salizylsäure zuzusetzen, so kann der Farbunterschied oft so groß werden, daß man unmöglich genau kolorimetrieren kann. Bei der Methode K. W. Merz ergab sich eine Fehlerbreite von 0,29—0,54 mg, während nach Methode Moncorps-Sauerland eine Fehlerbreite von 0,12—0,34 mg vorhanden war.

Tabellarische Übersicht der Kontrollversuche.

Fall	Harn ccm	Präparat	Merz Salizylsäure mg	Sauerland Salizylsäure mg	Differenz
E.B.	20	Rheukomen	1,27	1,12	0,15
E.B.	20	+ 1 mg Salizylsäure	1. 0,71 2. 0,46	1. 1,12 2. 0,84	1. 0,41 2 0,38
E.B.	25	+ 1 mg Salizylsäure	1,52	1,34	0,18

Die von K. W. Merz als Fehlerquelle bezeichnete zu dunkelgelb gefärbte Eisenchloridlösung ist, wenn sie immer frisch als $1^0/_{00}$ige Lösung hergestellt wird, was bei meinen Modellversuchen auch geschah, vollkommen farblos. Bei meinen vielen kolorimetrischen Bestimmungen ist es mir ebenso wie Moncorps jedesmal gelungen Farbgleichheit herzustellen, da man die Standardlösung im Verhältnis zu der erhaltenen hell oder dunkel gefärbten Lösung herstellen kann. Auch zu der bei geringen Mengen Salizylsäure erhaltenen rotvioletten Lösung, kann man ebenfalls eine rotviolette Standardlösung herstellen, da Eisenchlorid mit geringsten Mengen Salizylsäure immer eine rotviolette Farbreaktion ergibt.

Die kolorimetrische Analyse wird von H. Leslie-Roberts zur Bestimmung der im Harn nachzuweisenden Salizylsäure als ungeeignet bezeichnet. Er schreibt in „The British Journal of Dermatology and Syphilis“ 1928, Band 40, Nr. 8—9: „Über die Absorption von Salizylsäure durch die menschliche Haut“ folgendes über die kolorimetrische Analyse: „Da Salizylsäure durch die

Nieren in konjugierter Form ausgeschieden wird, verbunden entweder mit Glykokoll oder Glykuronsäure, ist es notwendig, den zu untersuchenden Urin einem hydrolitischen Prozeß bei einer Temperatur von 100° C zu unterziehen, um die Salizylsäure auszuscheiden. Ein Kochen mit Säure ist notwendig, um Diacetsäure zu zerstören, die, wenn sie vorhanden ist, eine violette Farbe mit Eisenchlorid geben würde; aus diesen Gründen ist die Analysenmethode, wie sie von öffentlichen Analytikern für die Auffindung von Salizylsäure in Milch, Wein und Konserven angewandt wird, nicht passend für die Auffindung von Salizylsäure im Urin. Die direkten Ätherextraktionsmethoden, wie sie von Feser, Friedberger, Mosso und Sauerland betrieben werden, könnten der gleichen Kritik unterliegen. Viele Forschungsarbeit mit dem Kolorimeter hat die Tatsache gezeigt, daß dieses Instrument unfähig ist für eine Bestimmung absoluter Werte, sondern nur geeignet für Verhältnisse. Direktes Experimentieren hat gezeigt, daß der chromatische Wert eines Chromogens in der Lösung verändert wird durch das Vorhandensein einer zweiten Substanz in der Lösung, obwohl diese Zusatzsubstanz in sich selbst unchromatisch ist. Die chromatische Veränderung scheint abzuhängen von den physikalischen Bedingungen und nicht von denen chemischer Natur.

So bewirken ganz verschiedene Substanzen wie Glukose und Natriumsulfat in gleicher Weise eine Verminderung in dem chromatischen Wert der Salizylsäure beim Vorhandensein des ionisierten Eisenatoms."

Die Ausführungen von H. Leslie-Roberts in Bezug auf die Unfähigkeit der kolorimetrischen Bestimmungen der Salizylsäure im Urin müssen sehr skeptisch beurteilt werden; denn fast bei allen neueren Untersuchungen über die Resorption der Salizylsäure, wie sie besonders von Moncorps, Sauerland, Merz und anderen Forschern ausgeführt wurden, wurde die kolorimetrische Methode angewandt und damit sehr gute Resultate erzielt.

Prüfung von salizylhaltigen Rheumaeinreibemitteln auf die percutane Resorbierbarkeit der Salizylkomponente:

Insgesamt wurden 11 Handelspräparate, 2 in der Apotheke des Krankenhauses l. d. Isar hergestellte Salbenpräparate, sowie 10 Badesalzpräparate an 77 Probanden geprüft. Von jedem Präparat wurden (außer den Badesalzen) 5 Belastungsversuche gemacht.

Chemische Zusammensetzung der untersuchten Präparate.

a) Vorwiegend freie Salizylsäure enthaltendes Präparat:

Salizyl-Isapogen	6% Jod	6% Campher	15% Salizylsäure

b) Vorwiegend Ester enthaltende Präparate:

1. flüssige Form

Spirosal	33 1/3 % Monosalizylsäureester des Äthylenglykols	Äthyl-glykol	100 % aqua dest.
Rheumyl	16 % Borglycerin-monosalizylsäureester	Extr. Capsici fluid.	Campher
Salizyl-Percutol	Percutol	Keine genauen Angaben	

2. halbflüssige Form (Liniment)

Doloresum-Liniment	Methyl-salizylat	Allyl-Senföl	Chloroform	Terpentinöl

3. feste Form

Capsifor	15 % Salizylsäuremethylester	
Rheumasan Ersatz I	Acid. oleinic. 120,0 Adeps. lan. anhydr. 75,0 Vaselin. flav. 100,0 Liqu. natr. caustic. 100,0 Cera flav. 50,0 Methyl. salic. 45,0 Phenyl. salic. 45,0 Acid. salic. 5,5	
Rheumasan Ersatz II	Acid. oleinic. 100,0 Adeps. lan. anhydr. 60,0 Vaselin. flav. 80,0 Liqu. natr. caustic. 80,0 Cera flav. 25,0 Methyl. salic. 40,0 Phenyl. salic. 40,0 Acid. salic. 4,0	
Rheukomen	Keine Angaben über die Zusammensetzung zu erhalten.	
Rheumitren	10 % Salizylester des Fenchylalkohols d. h. Fenchylit	5 % Salizylsäure
Rheuma-Sensit D.R.P.	Kaliseife und Überfettungsstoffe 67,2 % Wasser 10,3 % Ätherische Öle 9,9 % Kaliumsalizylat 12,6 %	
Salenal	33 1/3 % Salen	Methyläthyl-Gykolsalizylat
Perrheumal	10 % Tert. Trichlorbutylester der Salizylsäure und Acetylsalizyls	

Die Ergebnisse sind auf Tabelle I, II, III und IV dargestellt. Soweit aus der Deklarierung, bezw. den Anfragen bei den betrefffenden Fabriken die genauen Mengenverhältnisse der Antirheumatika zu erhalten waren, wurde das Resorptionsausmaß prozentual, bezogen auf die applizierte Salizylsäure bezw. -estermenge ausgedrückt. Die Ergebnisse demonstrieren zunächst beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der durch die Haut in den Organismus und größtenteils durch die Niere zur Ausscheidung gelangenden Mengen an freier bezw. gebundener Salizylsäure bei der Applikation von gleich großen Mengen verschiedener Rheumaeinreibemittel auf einen gleich großen Hautbezirk.

Bei dem, nach der Deklarierung ausschließlich freie Salizylsäure enthaltenden Präparat SALICYL-ISAPOGEN (15 % Salizylsäure) Tabelle I Nr. 6, ersieht man eine ziemlich große Streuung, verseift 7,73—21,47 %; eine geringere Streuung unverseift (6,1 bis 13,1). Die mittleren prozentualen Resorptionswerte von 8,7 % unverseift und 14,3 % verseift sind als gut anzusprechen.

Gleichzeitig mit diesem Präparat möchte ich das ebenfalls fast ausschließlich freie Salizylsäure enthaltende Präparat SALHUMIN anführen, welches Moncorps in seinen „Untersuchungen über die Pharmakologie und Pharmakodynamik von Salben und salbeninkorporierter Medikamenten", VII. Mitteilung, mit dem mittleren Resorptionswert von 8,1 % als gut bezeichnet.

Bei den vorwiegend Ester enthaltenden Präparaten ist die Streuung durchschnittlich noch größer. Mit den mittleren prozent. Resorptionswerten von 13,0 % und 27,3 % hält hier das Präparat RHEUMYL, Tabelle I, Nr. 3 die Spitze. Die Streuung von 5,6 bis 37,5 % unverseift und 17,5—47,7 % verseift ist sehr groß. Nach diesem Präparat folgt mit dem mittleren prozent. Resorptionswert von 2,4 und 12,8 % SPIROSAL, Tabelle I, Nr. 1; die Streuung ist hier etwas geringer. Bei den übrigen vorwiegend Ester enthaltenden Präparaten ist die Streuung bei SALENAL (1,8—9,5 % verseift), Tabelle II, Nr. 12 und PERRHEUMAL, Tabelle II, Nr. 13 (2,6—13,2 verseift) als verhältnismäßig gering anzusprechen. An dieser Stelle möchte ich auch die SALIT-Untersuchungen von Moncorps erwähnen. Er schreibt: „Die Resorbierbarkeit der perkutan applizierten Salizylester wurde bisher vorwiegend unter folgenden drei Gesichtspunkten betrachtet: 1. Lipoidlöslichkeit, 2. Spaltbarkeit in die Salizylkomponente und den Phenol- bezw. Alkoholrest innerhalb des Organismus und 3. Fähigkeit, aus öliger Lösung in wässeriges Medium überzugehen (Teilungskoeffizient). Die Ergebnisse der das Präparat SALIT (Salizylsäurebornylester) betreffenden Resorptionsversuche deuten jedoch darauf hin, daß nicht diese drei Faktoren allein das Resorptionsausmaß bestimmen, daß vielmehr hierbei noch andere Umstände eine Rolle spielen. Der Salizylsäurebornylester ist in Wasser

unlöslich und vermag aus öliger Lösung in qualitativ oder quantitativ faßbaren Spuren in Wasser nicht überzugehen; weiterhin ist dieser Ester in vitro durch Alkali und Säure schwer spaltbar (Verseifung). Um so mehr interessiert es, die Faktoren kennen zu lernen, denen das beträchtliche Resorptionsausmaß zuzuschreiben ist. Eine Klärung dieser Frage geht in gleicher Weise den Praktiker wie den Theoretiker an, insofern als einerseits hiervon die Wirtschaftlichkeit des Präparates abhängt und andererseits dieselbe für den Pharmazeuten und Pharmakologen grundsätzlich wichtig ist.

Gegenüber den anderen Esterpräparaten war die Resorptionsgröße des ursprünglichen Handelspräparates als schlecht zu bebezeichnen. Mit der Änderung der Grundlage besserte sich dieselbe. Bestimmend für das günstige Resorptionsergebnis waren 1. der Zusatz von 2 % Acid. salizyl. und 2. die Wahl der Grundlage. Wenn der Zusatz von Ol. capsic. auch die Resorptionsgröße ohne nennenswerten Einfluß ist, so soll damit nicht gesagt werden, daß die hierdurch erzeugte aktive Hyperämie (Rubefaciens) der behandelten Stellen für den therapeutischen Effekt ohne jeden Wert ist."

Bei den zusammengesetzten Präparaten von Estern und freier Salizylsäure steht RHEUMITREN, Tabelle II, Nr. 10, an erster Stelle. Es weist einen mittleren prozent. Resorptionswert von 8,6 und 13,6 % auf. Die Streuung von 11,8—17,4 unverseift und 4,2 bis 22,18 verseift, ist nicht zu groß.

Bei den vorwiegend Salizylate enthaltenden Präparaten zeigt das Präparat DOLORESUM-LINIMENT, Tabelle I, Nr. 4, die günstigsten mittleren Resorptionswerte (1,7 unverseift, 18,0 verseift). Die Streuung von 2,4 -4,1 unverseift und 12,6 –26,5 verseift ist als günstig zu bezeichnen. Es enthält Methylsalizylat, das sich nach den Untersuchungen von Professor Rojahn-Halle im Fabrikationsgang durch Einwirkung des freien Ammoniaks in Liniment zu 8 % Ammoniumsalizylat und Salizylsäureamid umsetzt.

Das Präparat RHEUMA-SENSIT D. R. P. ergab weit geringere Resorptionswerte (1,4 und 3,4 %), sowie einmal Hautreizung.

Die geringeren Resorptionswerte bei den ausschließlich freie Salizylsäure enthaltenden Präparaten gegenüber denen die Ester und Salizylate enthalten sind damit zu erklären, daß nach Menschel für die eigentliche Salizylsäurewirkung eine „Auflockerung" der Epidermis statthaben muß. Erst nach Durchfeuchtung und Quellung der Hornalbumosen kommt es zu den unter dem Bild der Keratolyse verlaufenden Koagulations- und Peptisationsvorgängen. Die Aufquellung der Hornschicht bei Präparaten mit reiner Salizylsäure ist aber nur in Form von Salbenverbänden möglich.

Bei den Salizylestern und Salizylaten ist im vornherein eine bessere Resorptionsmöglichkeit gegeben, da wir es hier mit alko-

holischen Verbindungen zu tun haben, die von der menschlichen Haut sehr gut resorbiert werden.

Vorteilhaft kann aber freie Salizylsäure als Gleitschiene für eine bessere Resorptionsmöglichkeit verwendet werden.

Was die untersuchten BADESALZPRÄPARATE anbetrifft, so konnte ich lediglich bei den mit V und VI bezeichneten Präparaten auf Tabelle III einen geringen Resorptionswert feststellen.

Wenn auch im Bade außer dem Kopf die ganze Hautoberfläche von salizylsäurehaltigem Wasser benetzt wird und durch die Wärme auch eine geringe Hyperämie der oberflächlichen Hautgefäße eintritt, so ist doch die Verdünnung der im Badepräparat enthaltenen Salizylsäure sehr groß und die Zeit der Einwirkung zu kurz. Außerdem fehlt beim Bade, die nicht unwichtige Massagewirkung wie sie mit der Applikation der Einreibemittel verbunden ist, sowie die den Resorptionsvorgang begünstigenden Rubefacientien. Bei den Antirheumatika in salbenähnlicher oder flüssiger Form kommt die Einwirkungszeit von 24 Stunden im Resorptionsausmaß natürlich besonders zur Geltung. Die im Präparat V, das 70 gr Salizylsäure und 10% Ammoniumsalizylat enthält, gefundene resorbierte Salizylsäuremenge von 60,5 und 50,4 mg verseift ist ziemlich konstant; geringer ist sie bei Präparat VI mit Zusatz von 10% Salizylhumussäure (11,6 und 41,5 mg).

Da bei den übrigen Badepräparaten die nur freie Salizylsäure enthalten keine Spur im Harn nachgewiesen werden konnte, kann man zu der Vermutung kommen, daß im Präparat V und VI die Zusätze von 10% Ammoniumsalizylat und Salizylhumussäure die Resorption begünstigten, vielleicht als Rubefacientien wirkten oder, daß nur die Zusätze resorbiert wurden und die freie Salizylsäure in so kurzer Einwirkungszeit nicht resorbiert wird. Wie aus dem Resorptionsausmaß ersichtlich, spielen auch bei den Badesalzpräparaten die Zusätze eine nicht unwesentliche Rolle.

Zusammenfassung.

Aus den Tabellen ersieht man, daß die percutane Resorption freier Salizylsäure bezw. Salizylsäureverbindungen aus salizylhaltigen Antirheumatika bei dem Vergleich von 13 Präparaten in weiten Grenzen schwankt. Die Resorptionsergebnisse zeigen aber auch, daß die teilweise sehr gute Resorption der Salizylkomponente der einzelnen angeführten Antirheumatika für die Praxis von nicht zu unterschätzenden Wert ist. Wenn auch die percutane Salizylsäuretherapie bei rheumatischen Erkrankungen vielfach nicht zu Unrecht als Verlegenheitstherapie bezeichnet und ihre Wirksamkeit sehr verschieden beurteilt wird, so muß doch andererseits zugestanden werden, daß sie sich in der Praxis und nicht zuletzt auch in der Selbstbehandlung der Rheumatiker großer Beliebtheit erfreut

und innerhalb der Rheumatherapie seit altersher einen festen Platz behauptet. Gerade für leichtere Rheumaerkrankungen, sowie Muskelschmerzen eignen sich diese Präparate zur percutanen Behandlung mehr oder weniger gut. Bei chronischen oder heftigeren Erkrankungen dieser Art wird aber die Verabreichung von Salizylsäure per os nicht zu umgehen sein.

Wie schon erwähnt ist das Resorptionsausmaß nicht ausschließlich von den chemischen Eigenschaften des Salizylpräparates (Wasser- und Lipoidlöslichkeit, Leichtigkeit der Spaltbarkeit), sondern in hohem Grade von der Zubereitungsweise und der Wahl des Vehikels abhängig. Die Feststellung der Resorptionsgröße erlaubt bezüglich der Frage der Wirtschaftlichkeit der einzelnen Präparate nur bedingte Schlußfolgerungen, da Resorptionsgröße und Wirkungsgrad nicht parallel zu laufen brauchen.

Die Salizylsäureester werden als solche von der Haut resorbiert und größtenteils ungespalten mit dem Harn ausgeschieden. Die Tatsache der Resorption besagt nach Moncorps nichts über die Pharmakodynamik der Ester.

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität München ausgeführt unter Leitung von Herrn Privatdozent Dr. C. Moncorps.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle herzlichen Dank zu erstatten Herrn Geheimrat Professor Dr. L. Ritter von Zumbusch für die Erlaubnis, in seinem Institut zu arbeiten, sowie Herrn Privatdozent Dr. C. Moncorps für die Anregung zur vorliegenden Arbeit.

Tabellen

Tabelle I. **Salizylsäurehaltige Präparate**

Die Präparate wurden auf eine Rückenfläche von 1000 qcm in die Haut eingerieben. Belastungsversuchen

Präparat Nr.	Menge	Versuchsperson	Station	Alter	Harnmenge nach 24 Stunden in ccm
Spirosal 1	5 ccm	W. M.	6	18	1490
		G. L.	8	20	1255
		D. A.	8	21	560
		X. A.	10	30	1500
		D. M.	6	22	1080
Capsifor 2	2 g	M. H	8	18	875
	4 g	Sch. K.	8	22	1551
	10 g	R. R.	6	19	855
	10 g	G. I.	8	21	1380
	10 g	R. R.	6	19	1385
	10 g	H. Th.	6	18	935
Rheumyl 3	5 ccm	R. M.	8	19	1095
		G. H.	6	22	1230
		K. A.	10	22	1160
		A. F.	7	20	2395
		M. B.	7	23	1540
Doloresum-Liniment 4	5 ccm	W. E.	8	23	900
		Sch. M.	10	25	1340
		O. H.	8	24	615
		A. A.	8	21	887
		Sch. I.	5	31	1215
Salizyl-Percutol 5	5 ccm	G. H.	6	22	534
		K. A.	10	25	1380
		H. M.	10	30	1035
		T. G.	10	18	428
		M. E.	8	24	905
Salizyl-Isapogen 6	5 ccm	H. Th.	6	18	1145
		W. M.	6	19	1100
		M. A.	7	29	685
		W. O.	7	23	1049
		Sch. H.	7	18	1205

in flüssiger Form.

Appliziert wurden jeweils 10 ccm des Präparates; die Mittelwerte aus je fünf errechnet.

mg% Salizylsäure im Harn		mg in der Gesamt-Harnmenge		% der resorbierten Salizylsäure		Mittelwert	
unverseift	verseift	unverseift	verseift	unverseift	verseift	unverseift	verseift
Spur	18,36	—	273,56	—	23,83		
1,8	13,04	22,59	163,77	2	14,26		
10,0	13,28	56,0	74,37	4,87	6,43	2,4	12,8
4,08	11,48	61,2	172,2	5,3	14,96		
Spur	4,64	Spur	50,11	—	4,35		
0	Spur	—	—	—	—		
0	1,96	—	30,4	—	2,2		
2,16	8,0	18,47	68,4	1,32	5,0		
1,6	4,72	22,08	65,14	1,62	4,78		
3,24	15,88	44,86	219,94	3,3	16,18	3,0	8,6
8,16	12,52	76,3	117,06	5,6	8,6		
2,32	10,92	25,40	119,57	5,68	27,27		
Spur	8,88	Spur	109,22	—	24,77		
2,52	6,64	29,23	77,02	6,59	17,5	13,0	27,3
6,88	8,76	164,78	209,8	37,5	47,73		
4,44	5,36	68,38	82,54	15,45	18,86		
0	10,8	0	97,2	—	17,9		
0,92	10,68	12,33	143,11	2,2	26,5		
2,0	11,12	12,3	68,39	2,2	12,6	1,7	18,0
2,52	8,0	22,35	70,96	4,1	13,1		
Spur	8,84	Spur	107,41	—	19,8		
10,0	15,8	53,4	84,37				
4,6	10,0	63,48	138,0				
5,36	15,48	55,48	160,22				
6,56	8,68	28,08	37,15				
5,32	12,32	48,15	111,50				
4,44	14,04	50,84	160,76	6,8	21,47		
4,64	8,70	51,04	95,7	6,8	12,8		
6,68	8,44	45,76	57,81	6,13	7,73	8,7	14,3
7,64	10,72	80,14	112,45	10,67	15,06		
8,16	8,88	98,33	107,0	13,07	14,26		

Tabelle II.

Salizylsäurehaltige

Die Präparate wurden auf eine Rückenfläche von 1000 qcm in die Haut eingerieben.

Belastungsversuchen

Präparat Nr.	Menge	Versuchsperson	Station	Alter	Harnmenge nach 24 Stunden in ccm
Rheumasan-Ersatz I	10 g	Z.	6	21	1040
		Sch. R.	8	25	810
		F. I.	8	22	760
		F. A.	10	24	940
		F. L.	6	23	1245
Rheumasan-Ersatz II	10 g	H. A.	6	25	1070
		H. A.	6	19	1230
		H. Z.	8	20	720
		R. R.	6	19	975
		F. L.	6	23	990
Rheukomen	10 g	F. L.	6	23	1195
		K. B.	6	19	1090
		M. H.	8	25	1020
		B. F.	5	25	975
		Sch. I.	5	31	1220
Rheumitren	10 g	M. A.	8	17	1190
		K. M.	6	25	940
		G. O.	6	21	1050
		W. M.	6	19	1200
		K. B.	6	19	930
Rheuma-Sensit D.R.P.	10 g	Sch. E.	6	28	195
		M. H.	8	25	520
		V. A.	8	25	1420
		M. E.	8	24	750
		W. S.	10	23	450
Salenal	10 g	Sch. K.	6	22	1120
		H. E.	8	22	1280
		K. I.	5	22	1670
		D. M.	5	34	1215
		M. A.	6	17	945
Perrheumal	10 g	M. R.	6	20	828
		M. E.	8	24	765
		A. A.	8	21	230
		G. F.	8	21	1070
		G. O.	6	20	920

Salbenpräparate.

Appliziert wurden jeweils 10 g des Präparates; die Mittelwerte aus je fünf errechnet.

mg % Salizylsäure im Harn		mg in der Gesamt-Harnmenge		% der resorbierten Salizylsäure		Mittelwert	
unverseift	verseift	unverseift	verseift	unverseift	verseift	unverseift	verseift
5,0	11,0	52,0	114,0	3,74	8,2		
3,05	5,8	24,7	46,98	1,78	3,38		
5,44	8,88	41,34	67,49	2,97	4,86	2,5	6,7
2,68	10,48	26,19	98,51	1,87	7,12		
2,4	11,12	29,88	138,44	2,15	9,92		
4,2	8,8	43,0	94,0	2,79	6,1		
2,48	4,0	30,5	49,2	1,98	3,1		
1,88	10,0	13,54	72,0	0,88	4,68	2,5	4,8
8,0	12,32	78,0	120,11	5,06	7,79		
2,68	3,32	26,53	32,87	1,75	2,14		
5,62	6,35	67,15	75,88				
Spur	10,64	Spur	115,98				
1,92	6,68	19,58	68,14				
5,0	8,0	48,75	78,0				
16,0	16,76	195,2	204,47				
Spur	1,8	—	21,42	—	4,2		
7,28	10,0	68,43	94,0	13,6	18,8		
5,64	6,76	59,22	70,98	11,8	14,2	8,6	13,6
7,28	9,52	87,36	114,24	17,4	22,8		
Spuren	4,44	Spuren	41,29	—	8,2		
4,0	4,04	7,8	7,88	0,8	0,8		
4,72	5,84	24,54	30,37	2,5	3,0		
Spuren	4,32	Spuren	61,34	—	6,1	1,4	3,4
4,04	6,56	30,3	49,2	3,0	4,9		
1,92	4,56	8,64	20,52	0,9	2,1		
3,08	8,0	34,50	89,6	1,75	4,5		
Spuren	2,8	Spuren	35,84	—	1,8		
3,32	10,48	55,44	175,02	2,75	8,75	1,9	6,0
8,0	15,76	97,2	191,48	4,85	9,55		
Spuren	11,44	Spuren	108,11	—	5,4		
1,36	5,8	11,26	48,02	2,39	10,43		
3,40	5,12	26,01	39,17	5,65	8,5		
3,92	5,0	9,02	11,5	1,95	2,6	3,6	7,9
3,32	5,72	35,52	61,2	7,8	13,25		
Spuren	2,36	Spuren	21,71	—	4,8		

Tabelle III. **Salizylsäurehaltige Badepräparate.**

Präparat Nr.	Zusammensetzung	Dem Badewasser zugesetzte Menge	Versuchsperson	Station	Harnmenge nach 24 St. ccm	mg% Salizylsäure im Harn		mg in der Gesamtharnmenge	
						unverseift	verseift	unverseift	verseift
I	Acid. salic. 140,0 Extr. pini sicc. 20,0 Natrium sulf. sicc. 40,0 Caramellin 2,0	50 g	Sch.	6	1170	—	—	—	—
II	Acid. salic. 140,0 Natrium sulf. sicc. — Extr. pini sicc. 20,0 Caramellin 2,0 Moorerde —	50 g	H.	6	668	—	—	—	—
III	Acid. salic. 140,0 Natr. sulf. — Extr. pini sicc. — Caramellin 2,0 Moorerde 40,0 nicht erhitzt	100 g	F. L.	6	1350	—	—	—	—
IIIa	auf 100° erhitzt!	80 g	G.	6	1450	—	—	—	—
IIIb	auf 150° erhitzt!	80 g	Sch.	6	1295	—	—	—	—
IV	Acid. salic. 140,0 Natr. sulf. sicc. 40,0 Extr. pini sicc. — Caramellin 2,0 Moorerde 40,0 nicht erhitzt!	80 g	H.	6	1334	—	—	—	—
IVa	auf 100° erhitzt!	100 g	D.	6	1240	—	Spur	—	Spur
IVb	auf 150° erhitzt!	100 g	R.	6	760	—	—	—	—
V	Acip. salic 70,0 mit 10% Ammoniumsalizylat	70 g	H.	6	1663	Spur	3,64	—	60,53
		70 g	S.	6	1067	Spur	4,72	—	50,36
VI	Acid. salic. 70,0 mit 10% Salizylhumussäure	70 g	M.	6	1250	Spur	3,32	—	41,5
		70 g	D.	6	785	Spur	1,48	—	11,62

Tabelle IV.

Präparat	In Harntagesmenge enthaltene Salizylsäure mg		Ausgeschied. Salizylsäuremenge in % der aufgetr. Menge		freie u. gebundene Salizylsäure in % der aufgetragenen Menge Mittelwert	Zahl der Belastungen	Bemerkungen
	unverseift	verseift	unverseift	verseift			
Spirosal	Spur —61,2	50,1— 273,5	50,1— 5,3	4,3— 23,8	15,2	5	
Capsifor.....	0—76,3	30,4— 219,9	1,3— 5,6	2,2— 16,1	11,6	5	
Rheumyl	Spur —164,8	77,0— 209,8	5,6— 37,5	17,5— 47,7	40,3	5	
Doloresum ..	0—22,3	68,3— 143,1	2,2— 4,1	12,6— 26,5	19,7	5	
Salizyl-Percutol...	28,0—63,4	37,0— 160,2	—	—	—	5	Keine genauen Angaben zu erhalten
Salizyl-Isapogen ..	50,8—98,3	57,8— 160,7	6,1— 13,1	7,7— 21,4	23,0	5	
Rheukomen ..	Spur —195,2	68,1— 204,4	—	—	—	5	
Rheumitren ..	Spur —87,3	21,4— 114,2	11,8— 17,4	4,2— 22,8	22,8	5	Einmal Hautreizung
Rheuma-Sensit.....	Spur —30,3	7,8— 61,3	—	—	—	5	
Salenal.....	Spur —97,2	35,8— 191,4	1,7— 4,8	1,8— 9,5	7,9	5	
Perrheumal ..	Spur —35,5	21,7— 48,0	1,9— 7,8	2,6— 13,2	11,5	5	

Bemerkung zu **Capsifor:** Ohne vorherige Erwärmung sehr schlecht einzureiben. Beim Erwärmen besteht die Möglichkeit, daß Salizylsäure entweicht.

Literatur

Cerutti, Pietro, Über die Resorption der Salizylsäure durch die Haut. Rivista Italiana di Terapia 1920, Nr. 8, S. 29.

Gundorow, Resorptionsvorgänge der intakten Haut. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1904.

Hinz, Tierärztliche Rundschau 1927, Nr. 19, Berlin.

Höber, R., Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Verlag von Julius Springer, Berlin 1930.

Kionka, Klinische Wochenschrift 1931, Nr. 4. Die Resorption der Salizylsäure durch die Haut.

Kretschmer, Perkutane Salizylbehandlung. Deutsche Med. Wochenschrift 1925, Nr. 7

H. Leslie-Roberts, The British Journal of Dermatology and Syphilis, August—September 1928, Bd. 40, Nr. 8—9. Über die Absorption von Salizylsäure durch die menschliche Haut.

Merz, K. W., Aus Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft. Über die perkutane Resorption von Alkalisalizylaten aus salbenähnlichen Zubereitungen und die quantitative Bestimmung der Salizylsäure im Harn. Nr. 4.

Moncorps, C., Untersuchungen über die Pharmakologie und Pharmakodynamik von Salben und salbeninkorporierten Medikamenten. VII. Mitteilung, Naumyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 163, S. 378, S. 385, S. 389, S. 392.

Raschkow, Über die perkutane Anwendung von Salen und Salenal. Med. Klinik 1914, Nr. 15.

Lebenslauf

Ich bin am 21. Januar 1909 als Sohn des Kaufmanns August Bierling und seiner Ehefrau Emilie, geb. Voraus in München geboren. Von September 1919 bis März 1925 besuchte ich die Maria Theresia-Kreisrealschule in München, von 1925 bis März 1926 die Oberrealschule in Rosenheim, von 1926 bis März 1929 die Oberrealschule III in München, an der ich mein Abiturientenexamen bestand. Im Sommersemester 1929 begann ich mein zahnärztliches Studium an der Universität in München, an der ich im Wintersemester 1930/31 das zahnärztliche Vorexamen bestand.